

# Exploring neurocognition across the psychosis continuum

Citation for published version (APA):

Jabben, N. E. J. G. (2009). *Exploring neurocognition across the psychosis continuum*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20090903nj>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20090903nj](https://doi.org/10.26481/dis.20090903nj)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

The presence of neurocognitive impairment is a core feature of schizophrenia, and it has been suggested that it may similarly be a trait characteristic in patients diagnosed with bipolar disorder. In schizophrenia, cognitive impairment is assumed to be a marker of the genetic vulnerability, or endophenotype, for the disorder, but it also appears to have predictive value regarding the functional outcome of schizophrenia patients. Given the suggested overlap between schizophrenia and bipolar disorder this thesis, *Exploring neurocognition across the psychosis continuum*, evaluates the aetiological and predictive value of cognitive impairment in both schizophrenia and bipolar disorder and discusses their similarities and differences in the context of a continuum view of severe mental illness.

**Chapter 1** of this thesis discusses the phenomenology and aetiology of both bipolar disorder and schizophrenia. It gives an overview of diverse findings of overlap between the two illnesses and describes how these findings are increasingly challenging the traditional Kraepelinian dichotomy in which the two disorders are strictly separated. Neurocognitive impairment is presented as a core feature of both schizophrenia and bipolar disorder and the evidence for neurocognitive functioning as a marker of genetic vulnerability for both disorders is reviewed. It is argued that a direct comparison of both patient groups and their relatives is necessary to gain more information on the role of neurocognitive functioning as endophenotype in both disorders. Findings that cognitive impairments are a major predictor of functional outcome in schizophrenia are discussed, and it is suggested that to investigate true long term predictive value, longitudinal studies, controlling for baseline level of functioning, are necessary. It is further argued that studying similar cognition – outcome associations in bipolar disorder could give us more clues as to the nature of the overlap between bipolar disorder and schizophrenia

**Chapter 2** evaluates the evidence for neurocognitive functioning as an endophenotypic marker in bipolar disorder in a meta-analysis of studies investigating neurocognitive functioning in euthymic bipolar disorder patients and their first-degree relatives. It was shown that bipolar patients have cognitive impairments, particularly in the domains of executive functioning, verbal memory and mental speed, for which large effect sizes were found. Relatives of bipolar disorder patients differed from controls on some cognitive measures but effect sizes were rather small and significant only in the domain of executive control. The finding of large deficits in executive functioning in bipolar patients, and small, but intermediate cogni-

tive alterations in bipolar relatives, suggests that this cognitive domain may be a trait marker for the genetic liability for bipolar disorder.

In **Chapter 3** the possible role of neurocognitive functioning as a marker of genetic vulnerability for both schizophrenia and bipolar disorder is investigated. In a direct comparison between both patient groups and between their relatives, the shared and non-shared cognitive characteristics were evaluated. Results showed that schizophrenia and bipolar patients were impaired in overlapping cognitive domains but that the impairments were more severe in patients with schizophrenia, and that schizophrenia relatives were cognitively more impaired than bipolar relatives on tasks of verbal memory and reaction time components of selective attention. In addition to this, associations between symptomatology, cognitive functioning and psychosocial outcome were explored in both schizophrenia and bipolar disorder patients. It was shown that in schizophrenia patients, performance on most neurocognitive tests was associated with psychosocial functioning, whereas in bipolar patients this was true for reaction time components of selective attention only. In schizophrenia, symptoms were associated with psychosocial functioning to a similar degree as neurocognition was, whereas in the bipolar sample depressive symptoms were more strongly associated with psychosocial functioning. The study showed that although the presence of multiple cognitive deficits is shared between the two groups, the severity of cognitive deficits and its consequences appear to partly differ between schizophrenia and bipolar disorder.

**Chapter 4** describes a study investigating the association between psychotic symptoms and neurocognitive functioning in bipolar disorder. The study aimed at examining whether the distinction that is made in schizophrenia, between psychosis with developmental impairment and cognitive impairment on the one hand and psychosis without developmental impairment and positive symptoms on the other, can be extended to bipolar disorder. Neurocognitive functioning and psychopathology were assessed in patients with bipolar disorder, their first-degree relatives and healthy controls. Bipolar patients showed impaired cognitive performance on multiple cognitive domains, whereas performance of their first-degree relatives was comparable to that of controls on all but one domain, suggesting that the evidence for cognitive alterations as intermediary phenotype associated with genetic risk for bipolar disorder is not strong. The data did show, however, that a history of psychotic symptoms in bipolar patients was suggestive of less likelihood of cognitive alterations in their relatives, and that subclinical psychotic symptoms in relatives predicted a better cognitive performance. This finding of similar psychosis-cognition associations as implied by the two pathways to schizophrenia suggests

that this aetiological model can be extended to the continuum spanning affective and non-affective psychosis. This is in line with the idea of a partially overlapping vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia.

**Chapter 5** evaluates several single SNPs and haplotypes along the COMT gene for an association with bipolar disorder and cognitive functioning. Previous studies have reported associations between cognitive endophenotypes of non-affective psychoses and the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene, but studies in bipolar disorder are scarce. Cognitive functioning was assessed in patients with bipolar disorder and healthy controls and from both groups DNA samples were obtained. Single marker rs165599 was associated with bipolar liability, whereas variation in rs165599 and rs737865 was associated with cognitive performance, independent of bipolar diagnosis. Haplotypes were not associated with bipolar risk, and rs165599 was a stronger predictor of bipolar disorder status than haplotypes. These findings suggests that variation in marker rs165599 at the down stream position of the COMT gene might lead to increased bipolar disorder susceptibility and cognitive impairments associated with this disorder.

**Chapter 6** describes whether cognitive alterations associated with liability to psychosis are associated with expression of psychopathology and functional outcome in groups at different levels of risk for psychotic illness. Cognitive functioning, psychopathology and functional outcome were investigated in patients with non-affective psychotic disorders, a group of non-psychotic first-degree relatives and subjects at psychometrically defined risk for psychosis. Results showed that there was a dose-response relationship between level of cognitive impairment and increasing risk for psychosis, suggesting that cognition can be construed as a vulnerability marker across a continuum of risk. In both at risk groups, cognitive speed was associated with functional outcome, indicating that the association with social disability exists in the context of a vulnerability to psychosis and that cognitive endophenotypes are not just neutral indicators of risk. Thus, the study suggests that some cognitive alterations associated with transmission of psychosis may have a direct impact on the pathway from risk to psychopathology and alterations in functioning.

**Chapter 7** evaluates the predictive value of cognitive processing speed over and above the contribution of symptoms in the prediction of social outcome in a combined group of patients with affective and non-affective psychosis. It explores whether cognition has true long-term prognostic value in relation to changes of outcome. Cross-sectionally, processing speed was weakly associated with outcome

but the effects differed depending on the outcome measures that were used. Longitudinal prognostic associations were weak or even absent after adjustment for the baseline level of outcome. Both cross-sectionally and longitudinally, the associations between speed and outcome were not substantially stronger than associations with psychopathology. The finding of weak cross-sectional associations in the absence of specific and unconfounded longitudinal associations suggests that processing speed is an independent dimension of disease severity rather than a causal factor impacting on social outcome in psychotic disorder.

**Chapter 8** summarizes the results of the studies presented in this thesis. It attempts to explain the similarities and differences in aetiological and predictive value of cognitive functioning in schizophrenia and in bipolar disorder within a continuum view of severe mental illness. It is argued that the cognitive dysfunctions in schizophrenia and bipolar disorder stem from partly different origins. Finally, clinical implications and directions for further research are given.

# SAMENVATTING

In de psychiatrisch diagnostische handboeken wordt een duidelijk categorisch onderscheid gemaakt tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis. De twee stoornissen vertonen echter veel overeenkomsten in symptomatologie en in de praktijk blijken patiënten vaak niet eenvoudig in een van beide categorieën onder te brengen. Behalve in fenomenologie vertonen de bipolaire stoornis en schizofrenie duidelijke overeenkomsten in epidemiologische kenmerken, behandeling, en erfelijkheid. Ook cognitieve stoornissen lijken een belangrijke rol te spelen bij beide ziektebeelden.

Cognitieve stoornissen vormen een kernsymptoom van schizofrenie en er is steeds meer bewijs dat ook euthyme bipolaire patiënten cognitieve disfuncties vertonen. Cognitief functioneren wordt beschouwd als indicator van de genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie en het blijkt het een goede voorspeller te zijn van het dagelijks functioneren van patiënten met deze stoornis. In dit proefschrift, *Exploring neurocognition across the psychosis continuum*, wordt in verschillende studies de rol van cognitie als endofenotype en voorspeller van functioneren bij schizofrenie en de bipolaire stoornis onderzocht en de bevindingen worden besproken binnen de continuüm opvatting van ‘severe mental illness’.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift worden de fenomenologie en etiologie van de bipolaire stoornis en schizofrenie beschreven. Er wordt een overzicht gegeven van overeenkomsten tussen de twee ziektebeelden en besproken hoe deze bevindingen de dichotomie van twee strikt gescheiden ziektebeelden in twijfel trekken. Neurocognitieve stoornissen worden geïntroduceerd als symptoom van zowel schizofrenie als de bipolaire stoornis, en het bewijs dat neurocognitie kan worden beschouwd als indicator van de genetische kwetsbaarheid voor zowel schizofrenie als voor de bipolaire stoornis wordt besproken. Er wordt geopperd dat een directe vergelijking tussen de twee patiëntgroepen en hun familieleden nodig is om meer informatie te krijgen over de rol van neurocognitie als endofenotype bij beide stoornissen. Ook komt aan bod dat cognitieve stoornissen een belangrijke voorspeller zijn van het dagelijks functioneren van patiënten met schizofrenie, en er wordt beargumenteerd dat longitudinale studies nodig zijn om de voorspellende waarde van cognitie op de lange termijn te onderzoeken. Tevens wordt gesuggereerd dat het bestuderen van vergelijkbare cognitie-*outcome* associaties bij de bipolaire stoornis ons meer duidelijkheid kan geven over de mogelijke overlap tussen de bipolaire stoornis en schizofrenie.

In **hoofdstuk 2** wordt het bewijs voor neurocognitie als endofenotypische marker voor de bipolaire stoornis onderzocht. Een meta-analyse van studies naar cognitief functioneren bij euthyme bipolaire patiënten en hun eerstegraads familieleden toont dat patiënten met een bipolaire stoornis cognitieve disfuncties vertonen in executief functioneren, verbaal geheugen en informatieverwerkingssnelheid. Eerstegraads familieleden presteerden slechter dan controle proefpersonen op sommige cognitieve domeinen, maar de effectgrootten waren klein en bovendien alleen significant voor een maat van executieve controle. Deze meta-analyse laat zien dat patiënten met een bipolaire stoornis cognitieve afwijkingen vertonen in executief functioneren en dat eerstegraads familieleden van patiënten kleine maar tussenliggende afwijkingen vertonen in ditzelfde domein. Dit suggereert dat sommige maten van executief functioneren een indicator kunnen zijn van de genetische kwetsbaarheid voor de bipolaire stoornis.

**Hoofdstuk 3** onderzoekt de rol van neurocognitie als indicator van de genetische kwetsbaarheid voor zowel schizofrenie als de bipolaire stoornis. In een directe vergelijking tussen de twee patiëntgroepen en hun eerstegraads familieleden werden de gedeelde en unieke cognitieve kenmerken van de twee stoornissen onderzocht. Tevens werd in beide patiëntgroepen de samenhang tussen symptomatologie, cognitief functioneren en psychosociaal functioneren bekeken. De resultaten toonden aan dat patiënten met een bipolaire stoornis en patiënten met schizofrenie cognitieve stoornissen vertonen in overeenkomstige cognitieve domeinen, maar dat deze stoornissen ernstiger zijn bij patiënten met schizofrenie. Tevens werd aangetoond dat familieleden van patiënten met schizofrenie duidelijkere cognitieve afwijkingen vertonen dan de familieleden van bipolaire patiënten, en dat ze significant slechter presteerden op taken naar verbaal geheugen en snelheid van selectieve aandacht.

Bij patiënten met schizofrenie bestond er een duidelijke samenhang tussen betere cognitieve testprestaties en een beter psychosociaal functioneren, terwijl bij bipolaire patiënten alleen een maat van selectieve aandacht geassocieerd was met functioneren. Bij patiënten met schizofrenie was symptomatologie even sterk geassocieerd met psychosociaal functioneren als cognitie, terwijl bij de bipolaire patiënten depressieve symptomatologie het sterkst met functioneren samenhangt. Samenvattend, hoewel cognitieve stoornissen bij zowel schizofrenie als de bipolaire stoornis voorkomen, lijken de ernst en de gevolgen ervan gedeeltelijk te verschillen tussen de twee ziektebeelden.

In eerder onderzoek werden associaties gevonden tussen cognitieve endofenotypen van schizofrenie en het COMT gen. COMT is echter nog nauwelijks onder-

zocht in relatie tot cognitief functioneren bij de bipolaire stoornis. Gegeven de mogelijke overlap tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis werden in **hoofdstuk 4** verschillende functionele polymorfismen en haplotypes van het catechol-O-methyltransferase (COMT) gen onderzocht in relatie tot de bipolaire stoornis en cognitief functioneren. Neurocognitie werd gemeten bij patiënten met een bipolaire stoornis en gezonde controleproefpersonen. Genetisch materiaal werd verzameld met behulp van speekselstalen. De resultaten van het onderzoek toonden dat het risico allel van COMT polymorfisme rs165599 geassocieerd was met een diagnose bipolaire stoornis en dat variatie in markers rs165599 en rs737865 samenhang met cognitief functioneren, onafhankelijk van diagnose. Haplotypes waren niet geassocieerd met een kwetsbaarheid voor de bipolaire stoornis en marker rs165599 was een sterkere voorspeller van bipolaire status dan de verschillende haplotypes. Dit suggereert dat variatie in COMT polymorfisme rs165599 kan leiden tot een toename in kwetsbaarheid voor de bipolaire stoornis en een grotere kans op cognitieve afwijkingen.

In **Hoofdstuk 5** wordt de samenhang tussen psychotische symptomen en neurocognitief functioneren bij de bipolaire stoornis onderzocht. Een consistente bevinding bij schizofrenie is dat er geen associaties bestaan tussen neurocognitieve stoornissen en de positieve symptomen van psychose. In dit hoofdstuk werd onderzocht of dit onderscheid in twee onafhankelijke symptoom dimensies ook bij de bipolaire stoornis kunnen worden gevonden. Hiertoe werden neurocognitie en psychopathologie gemeten bij patiënten met een bipolaire stoornis, hun eerstegraads familieleden en gezonde controleproefpersonen. De resultaten van het onderzoek toonden aan dat bipolaire patiënten cognitieve stoornissen vertoonden op verschillende cognitieve domeinen, terwijl de prestatie van hun familieleden vergelijkbaar was met die van de controlegroep. Dit suggereert dat het bewijs voor neurocognitie als endofenotype, geassocieerd met genetisch risico voor de bipolaire stoornis, niet sterk is. Wel werd gevonden dat familieleden van bipolaire patiënten met een psychose in de voorgeschiedenis een betere cognitieve prestatie hadden en dat er in de groep familieleden een associatie bestond tussen de aanwezigheid van subklinische psychotische symptomen en een beter cognitief functioneren. Bij de bipolaire stoornis werden dus vergelijkbare psychose - cognitie associaties gevonden als bij schizofrenie. Dit ondersteunt het idee van een overlappende kwetsbaarheid voor deze twee stoornissen.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een studie waarin werd onderzocht of cognitieve afwijkingen in groepen met een toenemend risico op psychose geassocieerd zijn met de expressie van psychopathologie en met dagelijks functioneren. Neurocognitie,



psychopathologie en *functional outcome* werden gemeten in patiënten met non-affectieve psychotische stoornissen, een groep niet-psychotische eerstegraads familieleden en proefpersonen met een psychometrische psychose kwetsbaarheid. Er werd een dosisrespons relatie gevonden tussen toenemend risico op psychose en het niveau van cognitief functioneren, wat suggereert dat cognitie beschouwd kan worden als een indicator van psychose kwetsbaarheid langs het gehele psychose continuüm. Bovendien werd er in de twee hoogrisico groepen een significante associatie gevonden tussen cognitief functioneren en *functional outcome*. Dit duidt er op dat cognitieve endofenotypen niet slechts neutrale indicatoren van genetisch risico zijn, maar een directe invloed lijken te hebben op het ontstaan van psychopathologie en een veranderd functioneren.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een longitudinaal onderzoek waarbij in een groep patiënten met affectieve en non-affectieve psychose de voorspellende waarde van cognitie werd vergeleken met die van symptomen in relatie tot '*functional outcome*'. Ook werd onderzocht of cognitie voorspellende waarde heeft op de lange termijn door de samenhang met veranderingen in '*functional outcome*' te bekijken. Cross-sectioneel werd er een zwakke associatie gevonden tussen cognitieve informatieverwerkingssnelheid en '*functional outcome*', maar de longitudinaal voorspellende associaties waren zwak en zelfs helemaal afwezig nadat gecontroleerd was voor het basisoniveau van functioneren. Zowel cross-sectioneel als longitudinaal was de samenhang tussen cognitie en '*functional outcome*' niet sterker dan de associaties met psychopathologie. De zwakke cross-sectionele associaties gecombineerd met de afwezigheid van specifieke longitudinale associaties suggereren dat cognitieve informatieverwerkingssnelheid een onafhankelijke dimensie is van ziekte-ernst in plaats van een causale invloed op de '*functional outcome*' van patiënten met psychotische stoornissen.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van de studies in dit proefschrift samengevat. Er wordt getracht de overeenkomsten en verschillen in etiologische en voorspellende waarde van cognitief functioneren bij schizofrenie en de bipolaire stoornis te verklaren binnen het continuüm idee van '*severe mental illness*'. Er wordt beargumenteerd dat de cognitieve stoornissen bij schizofrenie en de bipolaire stoornis een gedeeltelijk andere oorzaak lijken te hebben. Tenslotte worden klinische implicaties en aanbevelingen voor verder onderzoek besproken.